

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 11 月 20 日 (20.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/095435 A1

(51) 国際特許分類: C07D 277/40, 417/12, 417/14,
A61K 31/426, 31/427, A61P 31/12, 31/22

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05756

(22) 国際出願日: 2003 年 5 月 8 日 (08.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-133416 2002 年 5 月 9 日 (09.05.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番1号 Tokyo (JP). 株式会社創薬技術研究所 (RATIONAL DRUG DESIGN LABORATORIES) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 紺谷 徹 (KON-TANI, Toru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 宮田 淳司 (MIYATA, Junji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 濱口 渉 (HAMAGUCHI, Wataru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 宮崎 洋二 (MIYAZAKI, Yoji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 山本 治 (YAMAMOTO, Osamu) [JP/JP];

〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 弘 (SUZUKI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 周藤 健治 (SUDO, Kenji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミド誘導体

(57) Abstract: Novel amide derivatives characterized in that, in an N-([4-(substituted thiazol-4-yl)phenyl]carbonyl)methylamide derivative, the N atom of the amide group is directly substituted by an aromatic ring group (an aryl or a heteroaryl group). Because of having an excellent anti-herpesvirus activity, these amide derivatives are useful as medicines and antiviral agents, in particular, preventives or remedies for various diseases from infection with viruses belonging to *Herpesviridae*, i.e., herpesvirus infections such as varicella (chicken pox) from infection with varicella-zoster virus, herpes zoster from recurrent infection with latent varicella-zoster virus, herpes labialis and herpes encephalitis from HSV-1 infection and herpes genitalis from HSV-2 infection.

(57) 要約: N-([4 - (置換チアゾール-4-イル) フェニル]カルバモイル)メチル)アミド誘導体において、アミド基のN原子に芳香環基であるアリール又はヘテロアリール基が直接置換している点に特徴を有する、新規なアミド誘導体に関する。当該アミド誘導体は良好な抗ヘルペスウイルス活性を有しており、医薬、抗ウイルス剤、殊にヘルペスウイルス科のウイルス感染に伴う各種疾患、具体的には、水痘帯状疱疹ウイルス感染に伴う水痘（水疱瘡）、潜伏した水痘帯状疱疹ウイルスの回帰感染に伴う帯状疱疹、HSV-1感染に伴う口唇ヘルペスやヘルペス脳炎、HSV-2感染に伴う性器ヘルペス等の、各種ヘルペスウイルス感染症の予防もしくは治療剤として有用である。

WO 03/095435 A1

明 細 書

ア ミ ド 誘 導 体

技術分野

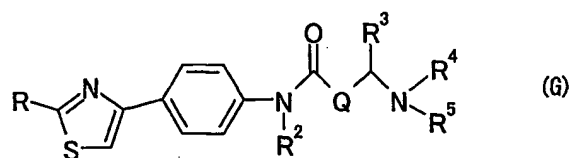
本発明は、医薬、抗ウイルス剤、殊に水痘帯状疱疹ウイルス等のヘルペスウイルスが関与する疾患の予防並びに治療に有用な新規アミド誘導体又はその塩に関する。

背景技術

ヘルペスウイルス科のウイルスはヒト及び動物に対し様々な感染症を引き起こす。例えば、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus ; VZV) は、水痘、帯状疱疹を引き起こし、単純ヘルペスウイルス-1 型及び-2 型 (herpes simplex virus type1 及び-2; HSV-1 及び HSV-2) はそれぞれ口唇ヘルペス、性器ヘルペス等の感染症を引き起こすことが知られている。また近年、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV)、EB ウィルス (Epstein-Barr virus; EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6、7、8 (human herpesvirus 6、7、8) などのヘルペスウイルスが原因となる感染症も明らかにされてきている。

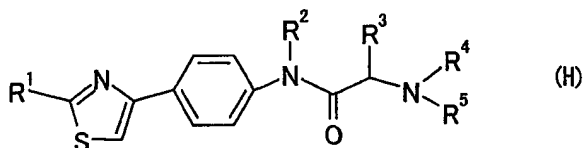
現在、VZV や HSV の抗ヘルペスウイルス薬として、アシクロビル (ACV)、そのプロドラッグであるバラシクロビル (VCV) 及びファンシクロビル (FCV) などの核酸系の薬剤が使用されている。これら核酸系の薬剤は、VZV や HSV がコードするウイルスチミジンキナーゼによりヌクレオシドモノホスフェートにモノリン酸化された後に、細胞の酵素によりトリホスフェート体に変換される。最終的に、トリリン酸化ヌクレオシド類縁体がヘルペスウイルス DNA ポリメラーゼによるウイルスゲノムの複製中に取り込まれ、ウイルス DNA 鎖の伸長反応を抑制する。この様に、既存の抗ヘルペスウイルス剤の作用メカニズムは、デオキシヌクレオシドトリホスフェートに対する“競合的阻害”効果に基づいているため、抗ウイルス効果を発揮させるには高濃度の薬剤が必要になる。実際、これらの核酸系抗ヘルペス剤の臨床投与量は 1 日数百 mg から数 g もの高用量が投与されているのが現状である。さらに核酸系の薬剤は宿主の DNA ポリメラーゼにより、宿主のゲノム DNA に取り込まれ得るため、その変異原性が懸念される。

一方、最近になって、非核酸系の薬剤で抗ヘルペスウイルス活性を示す薬剤がいくつか報告されてきた。例えば、WO97/24343 号公報には、HSV ヘリカーゼプライマーゼ酵素複合体を抑制することにより抗 HSV-1 活性及び抗 CMV 活性を有する、下式(G)で示されるN原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基等で置換されたアミド若しくはスルホンアミド誘導体が開示されている。しかしながら、これらの化合物の抗 VZV 活性については具体的に開示がない。



(式中、R は水素、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ等、R² は水素又は低級アルキル、Q は不在又はメチレン、R³ は水素、低級アルキル等、R⁴ は未置換若しくは置換フェニル(低級)アルキル、1-インダニル、2-インダニル、(低級シクロアルキル)-(低級アルキル)、(Het)-(低級アルキル)等、R⁵ は、フェニルスルホニル、1-又は2-ナフチルスルホニル、(Het)-スルホニル、(未置換若しくは置換フェニル)-Y-(CH₂)_nC(O)、(Het)-(CH₂)_nC(O)等、Y は O 又は S、n は 0,1,2。詳細は当該公報参照。)

WO00/29399 号公報にも抗 HSV-1 活性及び抗 CMV 活性を有する下式(H)で示されるN原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基で置換されたアミド若しくはスルホンアミド誘導体が開示されているが、これらの化合物の抗 VZV 活性については具体的に開示が無い。



(式中、R¹ は NH₂、R² は H、R³ は H、R⁴ は CH₂Ph、CH₂-(4-ピリジル)、CH₂-シクロヘキシル等、R⁵ は、CO-(置換フェニル)、CO-(未置換若しくは置換ヘテロ環) 等。詳細は当該公報参照。)

また最近、各種のヘルペスウイルスプロテアーゼの阻害剤(Waxman Lloyd et al, 2000, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 11, 1-22) や、HSV のプライマーゼ阻害剤であ

る N-(カルボニルフェニル)ベンズアミド誘導体 (WO00/58270 号公報) の報告がある。しかしながら、これらの文献及び特許公報にも良好な抗 VZV 活性を有する化合物の開示は無い。

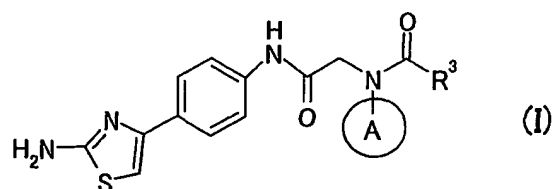
十分な抗 VZV 活性を有し、かつ非核酸系で投与量も少なく安全性の高い、抗ヘルペスウイルス剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、抗水痘帯状疱疹ウイルス（抗 VZV）作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式（I）に示すように、N原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基で置換されたアミド基の N 原子に、基 A として芳香環基であるアリール又はヘテロアリール基がアルキレン鎖を介さずに直接置換している点に特徴を有する、新規なアミド誘導体（スルホンアミド誘導体を含む）が良好な抗 VZV 活性を有することを見出し、先に特許出願を行った（WO2002/38554 号公報参照）。更に、抗 VZV 剤として最適な化合物の探索を鋭意行った結果、下表に示す特定の置換基を組み合わせた新規化合物が、低用量の経口投与においても良好な抗ウイルス活性を示し、臨床的に有用な薬剤となり得ることを見出して本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下表に示される新規なアミド誘導体又はその塩に関する。

表 1



| No. | A | R ³ | No. | A | R ³ |
|-----|---|----------------|-----|---|----------------|
| 1 | | | 8 | | |
| 2 | | | 9 | | |
| 3 | | | 10 | | |
| 4 | | | 11 | | |
| 5 | | | 12 | | |
| 6 | | | 13 | | |
| 7 | | | 14 | | |

更に、本発明は、上記本発明化合物又はその塩と製薬学上許容される担体を含む医薬組成物及び抗ヘルペスウイルス剤、殊に抗VZV剤に関する。

前記表2に示される本発明化合物中、好ましい化合物を以下に示す。

(No.1)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾ[b]

チオフェン-5-イルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.2)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.3)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.6)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(2,4-ジメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.8)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(3-メチルペンゾ[b]チオフェン-5-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.9)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(2,4,6-トリメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、

(No.11)トランス-N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-ベンゾフラン-5-イル-4-シアノシクロヘキサンカルボキサミド又はその塩、

(No.13)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩、及び

(No.14)N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-シアノ-N-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその塩。

本発明化合物の塩としては製薬学的に許容される塩である。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、

シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。

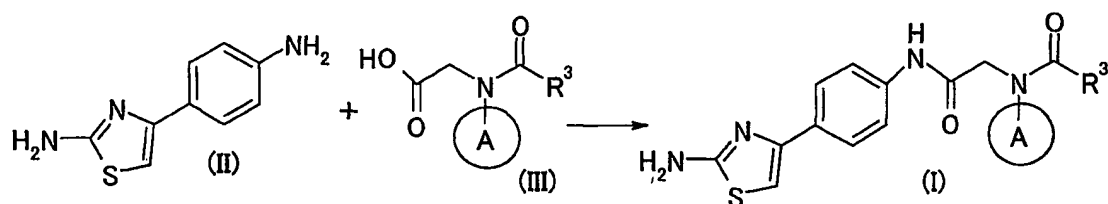
本発明化合物には、異性体が存在する化合物が含まれるが、本発明はこれら異性体の混合物や単離したものを包含する。更に本発明は本発明化合物又はその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて本発明化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計 163-198 に記載されている基が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物の代表的な製造方法を以下に説明する。

なお、以下の製造方法において、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 第3版 (T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts著、JOHN WILLY & SONS, INC.発行) に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。保護基の導入及び脱保護は当該参考書記載の方法を適時適用できる。

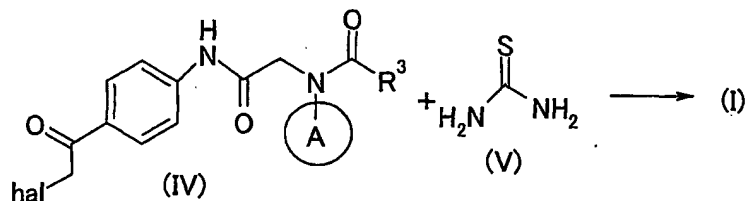
第一製法



本発明化合物（I）はカルボン酸化合物（III）とチアゾリルフェニル誘導体（II）をアミド化反応に付すことによって容易に製造できる。

アミド化反応は常法により行うことができ、例えば、日本化学会編「実験化学講座」第4版(丸善) 22巻p137～173に記載の方法を適用できる。好ましくは、カルボン酸化合物（III）を反応性誘導体、例えば酸ハロゲン化物（酸クロリド等）又は酸無水物に変換した後、チアゾリルフェニル誘導体（II）に反応させることにより行うことができる。カルボン酸の反応性誘導体を用いる場合、塩基（水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン（TEA）、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基）を添加することが好ましい。更に、アミド化はカルボン酸を、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（CDI）等）の存在下に反応させることにより行うこともできる。その際、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等の添加剤を加えてもよい。反応温度は、原料化合物に応じて適宜選択できる。溶媒は、反応に不活性な溶媒、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択され、単独で、又は2種以上混合して用いられる。

第二製法

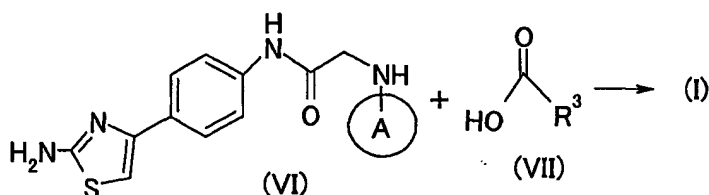


(式中、hal はハロゲンを示す。以下同様。)

本製法は、一般式 (IV) で示される α -ハロゲン化ケトン化合物 (V) との環化反応に付すことにより本発明化合物(I)を得る方法である。本環化反応は、常法により行うことができ、例えば、Tetrahedron Lett., 9, 24, 1959、及び、The Chemistry of Heterocyclic Compounds "Thiazole and its Derivatives 1, 2" (J.V.Metzger 著 : John Wiley & Sons 社) に記載の方法を適用できる。

好ましくは、原料化合物である α -ハロゲン化ケトン (IV) を溶媒中あるいは溶媒を用いずに化合物 (V) と冷却下乃至加熱下反応させることにより行うことができる。溶媒としては、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のカルボニル系溶媒、前出のエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒及びアミド系溶媒等を用いることができる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。反応の際、塩基（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、TEA 等）を添加することにより反応が円滑に進行することがある。

第三製法

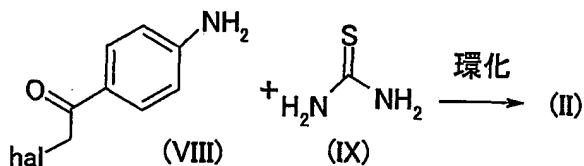


本製法は、一般式 (VI) で示されるアミン化合物とカルボン酸若しくはスルホン酸化合物 (VII) とをアミド化反応に付すことにより本発明化合物(I)を得る方法である。アミド化は第一製法と同様にして行うことができる。

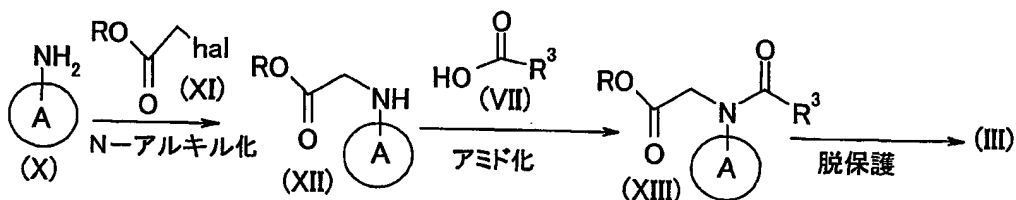
原料化合物の製法

前記の各原料化合物は、公知の反応、例えば日本化学会編「実験化学講座」(丸善)に記載の反応等を用いて、容易に製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

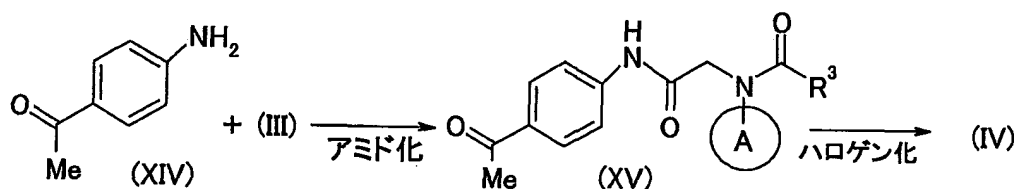
化合物 (II) の製法



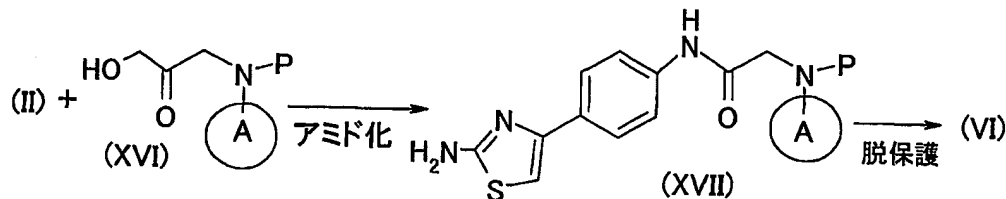
化合物 (III) の製法



化合物 (IV) の製法



化合物 (VI) の製法



(式中、Rは低級アルキル、アラルキル等のエステル残基を形成しうる基を、Pはフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 等のアミノ基の保護基をそれぞれ意味する。)

上記反応経路図中、アミド化は前記第一製法記載の方法と同様にして、環化は第二製法記載の方法と同様にして行うことができる。

化合物 (X) の N-アルキル化は、ハロゲン化アルキル化合物 (XI) を用いて、常法、

例えば、前出の「実験化学講座」第4版(丸善) 20巻p 279～318記載の方法により行うことができる。反応温度は冷却下乃至加熱下行うことができ、溶媒は反応に不活性な溶媒、例えば前記第一製法のアミド化に例示される溶媒等が挙げられる。反応は、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下行うことが好ましい。

カルボン酸化合物(III)を得るための脱保護は、エステルの種類に応じて適宜常法を適用して行うことができる。好ましくは、エチルエステル等のアルキルエステルの場合は、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理することにより、ベンジルエステル等のアラルキルエステルの場合は水素雰囲気下パラジウム-炭素(Pd-C)で還元することにより行うことができる。反応は、前記 Protective Groups in Organic Synthesis 第3版記載の方法に準じて行うことができる。

α -ハロゲン化ケトン化合物(IV)は、アシル化合物(XV)を常法によりハロゲン化することにより合成することができる。ハロゲン化試薬としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、臭化銅(II)、ヨウ素酸カリウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム、三臭化テトラブチルアンモニウム、塩化スルフリル、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルブロミド、5,5-ジブロモバルビツール酸等を挙げることができ、溶媒としては反応に不活性な溶媒、例えば酢酸、臭化水素酸/酢酸等の酸性溶媒、前出のアルコール系溶媒、エーテル系溶媒を挙げることができる。反応温度は、冷却下乃至加熱下行うことができる。

アミン化合物(VI)を得るための脱保護は、保護基の種類に応じて適宜常法を用いて実施される。例えば、前記 Protective Groups in Organic Synthesis 第3版、503～572頁記載の方法を適用できる。

また、置換基の種類によっては、更に当業者によく知られる置換基修飾反応に付して、所望の原料化合物を製造することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離でき、例えば、分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、適当な原料化合物を用いることにより一方の異性体のみを製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は良好な抗 VZV 作用を有しており、医薬殊に抗ヘルペスウイルス剤等のウイルス剤として、VZV 感染に伴う水痘（水疱瘡）、潜伏した VZV の回帰感染に伴う帯状疱疹の予防若しくは治療に有用である。

また、本発明化合物は、他のヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2 等）の複製抑制活性をも有することから、HSV-1 感染に伴う口唇ヘルペスやヘルペス脳炎、HSV-2 感染に伴う性器ヘルペス等の各種ヘルペスウイルス感染症の予防若しくは治療にも適用でき、汎用性のある抗ヘルペスウイルス剤として有用である。

本発明化合物の薬理作用は以下の薬理試験によって確認された。

試験例 1 抗 VZV 活性試験

実験は、Shigeta S. The Journal of Infectious Diseases, 147, 3, 576-584, (1983)記載の方法に従って実施した。具体的には、10,000 個の HEF 細胞を増殖培地を用いて 96 ウェル・マイクロタイター・プレートに播き、37°C、5%CO₂ 下で 4 日間、monolayer となるまで培養した。細胞を維持培地で洗浄後に、20~30pfu/100 μL となるように維持培地で希釈した VZV（CaQu 株）を 100 μL/ウェルずつ接種した。プレートを 2000rpm で 20 分間室温で遠心後、37°C、5%CO₂ 下で 3 時間保温し、VZV を感染させた。維持培地 100 μL/ウェルで 3 回洗浄後、維持培地で希釈された適当な濃度の試験薬剤 100 μL を各ウェルに添加した。細胞を 37°C、5%CO₂ 下で 3~4 日間培養した後、10%ホルマリン/PBS を 100 μL/ウェル加え、2~3 時間細胞を固定した。固定液と培養上清を捨てて、プレートを水洗した後、染色液（0.025% クリスタルバイオレット）を 50 μL/ウェルずつ添加し、2~3 分間染色後、水洗を行い 37°C でプレートを乾燥させた。VZV に感染した HEF 細胞が細胞死を起こし、monolayer の HEF 細胞中

に死細胞よりなるプラークが形成される。顕微鏡でプラーク数を計測し、試験薬剤の EC_{50} 値をこのプラークを 50%抑制する濃度として算出した。

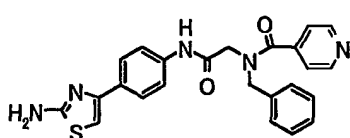
本発明化合物の EC_{50} 値(μM) を下表に示す。本発明化合物はアシクロビルや公知のチアゾリルフェニルカルバモイルメチル置換アミド誘導体(比較化合物 a 及び b) に比して、良好な VZV に対する抗ウイルス作用を有していた。

表 2

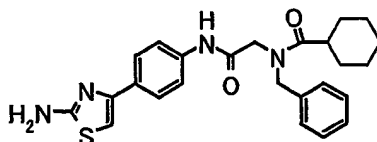
| 試験化合物 | EC_{50} | 試験化合物 | EC_{50} | 試験化合物 | EC_{50} |
|--------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| 実施例 1 | 0.025 | 実施例 2 | 0.035 | 実施例 3 | 0.016 |
| 実施例 4 | 0.026 | 実施例 5 | 0.054 | 実施例 6 | 0.030 |
| 実施例 7 | 0.079 | 実施例 8 | 0.020 | 実施例 9 | 0.035 |
| 実施例 10 | 0.040 | 実施例 11 | 0.031 | 実施例 12 | 0.050 |
| 実施例 13 | 0.025 | 実施例 14 | 0.14 | | |
| ACV | 4.3 | 比較化合物 a | 3.0 | 比較化合物 b | 1.1 |

ACV: アシクロビル

比較化合物 a 及び b: WO97/24343 号公報表 1 のエントリー No.29 及び 34 の化合物



(比較化合物 a)



(比較化合物 b)

試験例 2 HSV-1 皮膚感染マウスモデル (in vivo 試験)

H.Machida らの方法 (Antiviral Res. 1992 17 133-143) に準じた HSV-1 皮膚感染マウスモデルを用いて本発明化合物の in vivo 作用を試験した。HR-1 無毛マウスの皮膚を注射針で縦横数回擦過した部位に、ウイルス液 (HSV-1 WT-51 株 1.5×10^4 PFU) を滴下し浸透させることにより HSV-1 を感染させた。実施例 2、6、9、13 又は 14 の化合物 (用量: 10mg/kg)、若しくは実施例 1 の化合物 (用量: 12.5mg/kg もしくは 12.5mg/kg の用量) をで、それぞれ 20% Cremophor EL (ナカライテスク) / 20% ポリエチレングリコール (PEG) 400 / 60% H_2O 溶液として、1 日 2 回 5 日間、経口投与した。HSV-1 感染による皮膚病変部の症状を 7 段階にスコア化し 21 日間評価すると共に、マウスの生存日数も検討した。

その結果、プラセボ群では、感染4日後から皮膚病変部の症状の悪化によるスコアの上昇が観察され、7日後には平均病変スコアが6を越え、その生存日数は10日以下であった。一方、本願化合物投与群では病変部の症状悪化が良好に抑制され、その平均病変スコアは評価期間中、2を越えるものはなかった。また、生存日数の延長が認められ、評価期間中の死亡例は観察されなかった。

実施例2、9、13又は14の化合物（用量:10mg/kg）をプラセボと共に同様に試験した。各群の平均病変スコアからAUC値を算出し、プラセボに対する各化合物投与群の病変阻害率を求めた。その結果、これらの化合物投与群の病変阻害率は約80～95%であった。

以上の通り、*in vivo* 動物モデルにおいて経口投与された本発明化合物は、低用量の経口投与において良好な抗ヘルペスウイルス作用を有することが確認された。本発明化合物は、核酸系でないこと、並びに低用量で良好な抗ウイルス活性を呈することから、より安全性の高い抗ヘルペスウイルス剤となりうることが期待された。なお、本発明化合物中、特に薬物相互作用が低い化合物は他剤との併用に有利である。

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する本発明の医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊

剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリアルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

通常、本発明化合物の1日の投与量は、経口投与の場合、体重当たり約0.001から50mg/kg、好ましくは0.01~30mg/kgが、静脈投与される場合、体重当たり約0.0001から10mg/kgがそれぞれ適当であり、これを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じ

て適宜決定される。また、外用剤として用いる場合は、化合物(I)を0.0001~20%、好ましくは0.01~10%を含む外用剤が好ましい。これを1日1~数回、症状に応じて局所に投与する。

本発明化合物は、他の薬剤と適宜併用してもよく、併用可能な薬剤としては、例えば、ACV、VCV、FCV、ペンシクロビル(PCV)、ピダラビン(ara-A)、BVDU(ブロモビニルデオキシウリジン)、フォスカーネット(PFA)、ガンシクロビル(GCV)等の他の抗ヘルペスウイルス剤；アミトリプチリン(3環系抗うつ薬)、ガバペンチン(抗痙攣薬)、リドカイン及びメキシレチン(抗不整脈薬)、カプサイシン等の帯状疱疹後神経痛の鎮痛剤；インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ等の消炎鎮痛剤が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明化合物の原料化合物の製造例を参考例に示す。

参考例1： アニリンのDMF溶液に炭酸カリウムとエチル ブロモアセテートを加え加熱攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これをクロロホルムに溶解し、TEA、4-フルオロベンゾイルクロライド及びジメチルアミノピリジン(DMAP)を加え攪拌した。反応溶液に1M塩酸を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、エチル [(4-フルオロベンゾイル)フェニルアミノ]アセテート(無色油状物)を得た。FAB-MS [(M+H)⁺]: 302。

参考例2~15： 参考例1と同様にして後記表3に示す参考例2~15の化合物を得た。

製造例1： エチル [(4-フルオロベンゾイル)フェニルアミノ]アセテート(599mg)のエタノール(10mL)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(2.3mL)を加えた後、

室温にて5時間攪拌した。反応溶液に1M塩酸を加え液性を酸性とした後、水、クロロホルムを加え有機層を分液した。更に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸粗生成物をDMF(15mL)に溶解させた後、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミンジヒドロヨード(831mg)、ピリジン(0.23mL)、HOBt(0.3g)、WSC·HCl(0.42g)を順次加え室温にて22時間攪拌した。反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=97/3)にて精製し、黄色泡状物を451mg得た。これをクロロホルム-メタノール(4mL-1mL)に溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル(0.38mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-フェニルベンズアミド一塩酸塩(淡黄色結晶)を270mg得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS 内部標準)の特徴的ピーク δ ppm : 4.67(2H, s), 7.01-7.40(10H, m), 7.69-7.77(4H, m), 10.50(1H, s)。

実施例1～14: 製造例1と同様にして、後記表4～5に示す、実施例1～14の化合物を得た。

表中の略号は、Ref: 参考例; Ex: 実施例; Str: 構造式; Sal: 塩; 及び Dat: 物理化学的性状 [F+: FAB-MS [(M+H)⁺]; N1: ¹H-NMR(DMSO-d₆, TMS 内部標準)の特徴的ピーク δ ppm] を示す。

表 3

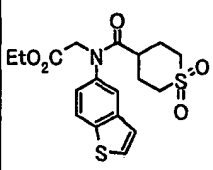
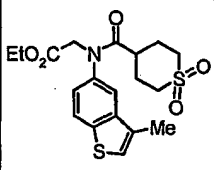
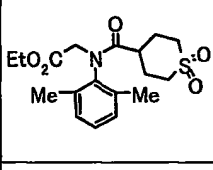
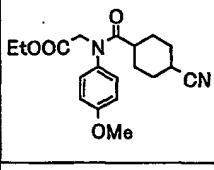
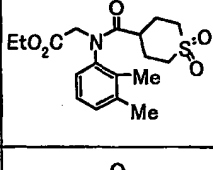
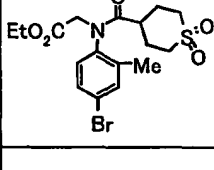
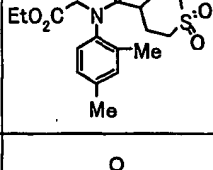
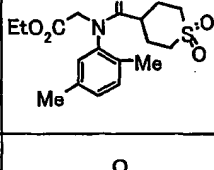
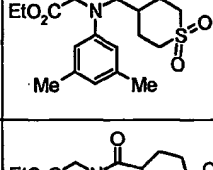
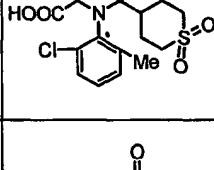
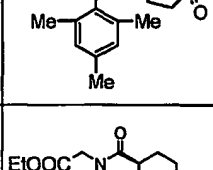
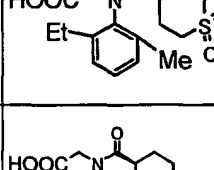
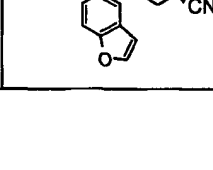
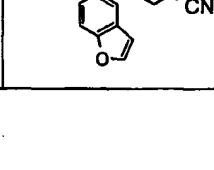
| Ref | Str | Dat | Ref | Str | Dat |
|-----|---|---------|-----|---|---------|
| 2 |  | F+:396 | 9 |  | F+: 410 |
| 3 |  | F+: 368 | 10 |  | F+:345 |
| 4 |  | F+: 368 | 11 |  | F+: 432 |
| 5 |  | F+: 368 | 12 |  | F+: 368 |
| 6 |  | F+: 368 | 13 |  | F+: 360 |
| 7 |  | F+: 382 | 14 |  | F+: 354 |
| 8 |  | F+: 355 | 15 |  | F+: 327 |

表 4

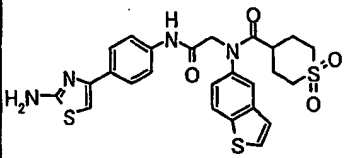
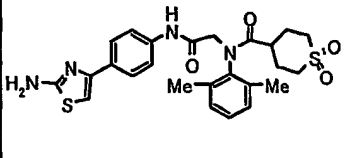
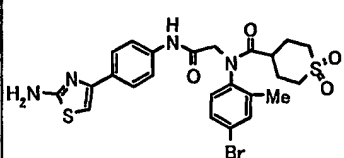
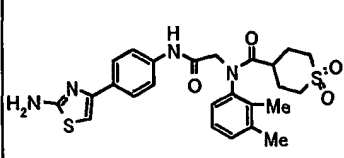
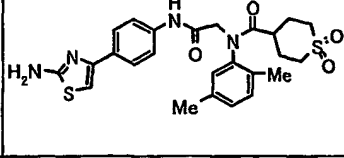
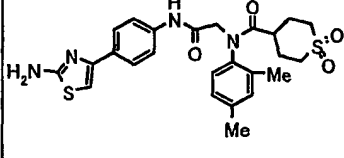
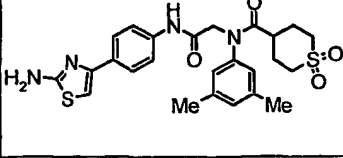
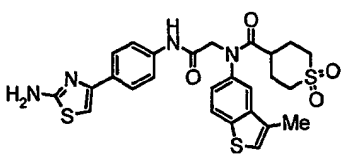
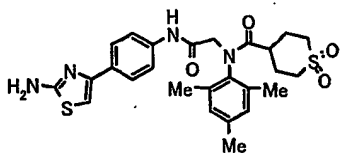
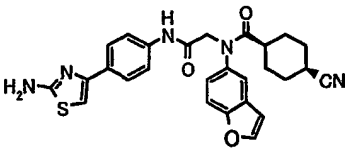
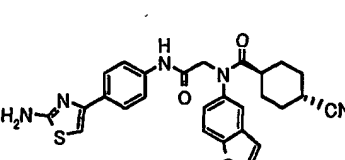
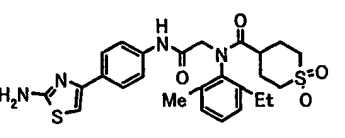
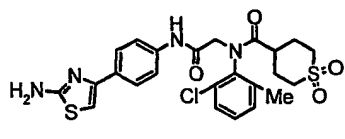
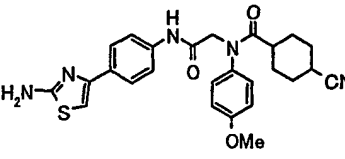
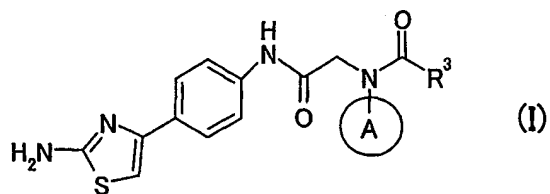
| Ex | Str | Sal | Dat |
|----|---|-----|---|
| 1 |  | HCl | F+: 541 N1: 2.0-2.1(4H, m), 2.74(1H, m), 2.9-3.0(4H, m), 4.45(2H, s), 7.10(1H, s), 7.48(1H, dd), 7.53(1H, d), 7.68(4H, m), 7.88(1H, d), 8.01(1H, d), 8.11(1H, d), 10.37(1H, s) |
| 2 |  | HCl | F+: 513 N1: 1.82-1.94 (2H, m), 1.96-2.18 (2H, m), 2.14 (6H×0.15, s), 2.25-2.43 (1H, m), 2.33 (6H×0.85, s), 2.91-3.38 (4H, m), 4.21 (2H×0.85, s), 4.54 (2H×0.15, s), 7.05-7.26 (4H, m), 7.65-7.76 (4H, m), 10.35 (1H×0.85, s), 10.59 (1H×0.15, s) |
| 3 |  | HCl | F+: 577 N1: 1.84-2.19 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.88-3.36 (4H, m), 3.91 (1H×0.9, d), 4.28 (1H×0.1, d), 4.71 (1H×0.9, d), 4.86 (1H×0.1, d), 7.06 (1H×0.1, s), 7.09 (1H×0.9, s), 7.38-7.53 (2H, m), 7.62-7.75 (5H, m), 10.36 (1H×0.9, s), 10.59 (1H×0.1, s) |
| 4 |  | HCl | F+: 513 N1: 1.83-2.84 (7H, m), 2.31 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.96-3.12 (3H, m), 3.87 (1H, d), 4.73 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.16-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.65-7.75 (4H, m), 10.36 (1H, s) |
| 5 |  | HCl | F+: 513 N1: 1.81-2.35 (10H, m), 2.46 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.97-3.12 (3H, m), 3.87 (1H, d), 4.70 (1H, d), 7.09 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.63-7.76 (4H, m), 10.33 (1H, s) |
| 6 |  | HCl | F+: 513 N1: 1.83-2.18 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.46 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.96-3.10 (3H, m), 3.84 (1H, d), 4.73 (1H, d), 7.07-7.14 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.64-7.76 (4H, m), 10.33 (1H, s) |
| 7 |  | HCl | F+: 513 N1: 1.95-2.15(4H, m), 2.30(6H, s), 2.73(1H, m), 2.40-2.65(4H, m), 4.20(2H, br), 4.34(2H, s), 7.03(1H, s), 7.07(2H, s), 7.08(1H, s), 7.67(2H, d), 7.71(2H, d), 8.49(1H, br), 10.30(1H, s) |

表 5

| Ex | Str | Sal | Dat |
|----|---|-----|--|
| 8 |  | HCl | F+: 555 N1: 2.01-2.19(4H, m), 2.41(3H, s), 2.75(1H, m), 2.90-3.15(4H, m), 3.60(3H, br), 4.45(2H, s), 7.07(1H, s), 7.48(1H, dd), 7.51(1H, s), 7.68(2H, d), 7.71(2H, d), 7.86(1H, d), 8.06(1H, d) 10.32(1H, d) |
| 9 |  | HCl | F+: 527 N1: 1.82-1.92 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.96-3.08 (4H, m), 4.17 (2H, s), 7.01 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.64-7.74 (4H, m), 10.29 (1H, s) |
| 10 |  | HCl | F+: 500 N1: 1.20-1.36(2H, m), 1.54-1.72(4H, m), 1.74-1.84(2H, m), 2.22-2.36(1H, m), 2.96(1H, t), 4.42(2H, s), 7.04(1H, d), 7.08(1H, s), 7.43(1H, dd), 7.64-7.74(5H, m), 7.79(1H, d), 8.08(1H, d), 10.32(1H, s) |
| 11 |  | HCl | F+: 500 N1: 1.10-1.25(2H, m), 1.36-1.50(2H, m), 1.65-1.75(2H, m), 1.86-1.97(2H, m), 2.20-2.31(1H, m), 2.55-2.70(1H, m), 4.41(2H, s), 7.02-7.06(1H, m), 7.09(1H, s), 7.42(1H, dd), 7.64-7.73(5H, m), 7.78(1H, d), 8.09(1H, d), 10.31(1H, s) |
| 12 |  | HCl | F+: 527 N1: 1.05(0.51H, t), 1.19(2.49H, t), 1.81-3.4(1H, m), 2.12(0.51H, s), 2.33(2.49H, s), 4.15(0.83H, d), 4.23(0.83H, d), 4.53(0.34H, s), 7.06-7.33(4H, m), 7.66-7.75(4H, m), 10.32(0.83H, H), 10.51(0.17H, s) |
| 13 |  | HCl | F+: 533 N1: 1.91-2.36(4H, m), 2.04(3Hx1/5, s), 2.36-2.42(1H, m), 2.53(3Hx4/5, s), 2.89-3.39(4H, m), 3.82(1Hx4/5, s), 4.22(1Hx1/5, d), 4.66(1Hx4/5, d), 4.92(1Hx1/5, d) 7.09(1Hx1/5, s), 7.10(1Hx4/5, s), 7.24(1Hx1/5, m), 7.35-7.40(1H+1Hx4/5, m), 7.46-7.50(1H, m), 7.67-7.74(4H, m), 8.67(2H, br), 10.35(1Hx4/5, s), 10.55(1Hx1/5, s) |
| 14 |  | HCl | F+: 490 N1: 1.13-1.50(3H, m), 1.54-1.74(3H, m), 1.81(1H, dd), 1.95(1H, dd), 2.20-2.34(1H, m), 2.59-2.70(0.5H, m), 2.96-3.04(0.5H, m), 3.77(1.5H, S), 3.78(1.5H, s), 4.34(1H, s), 4.35(1H, s), 6.96-7.04(2H, m), 7.10(0.5H, s), 7.11(0.5H, s), 7.35-7.43(2H, m), 7.64-7.75(4H, m), 10.33(1H, br s) |

請求の範囲

1. 下表に示されるアミド誘導体又はその塩。



| No. | A | R ³ | No. | A | R ³ |
|-----|---|----------------|-----|---|----------------|
| 1 | | | 8 | | |
| 2 | | | 9 | | |
| 3 | | | 10 | | |
| 4 | | | 11 | | |
| 5 | | | 12 | | |
| 6 | | | 13 | | |
| 7 | | | 14 | | |

2. N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
3. N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(2,6-ジメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はそ

の塩。

4. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(4-ブromo-2-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
5. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(2,4-ジメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
6. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
7. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(2,4,6-トリメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
8. トランス-N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾフラン-5-イル-4-シアノシクロヘキサンカルボキサミド又はその塩。
9. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド又はその塩。
10. N-({[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-シアノ-N-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド又はその塩。
11. 請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
12. 抗ヘルペスウイルス剤である請求の範囲 11 記載の医薬組成物。
13. 抗水痘帯状疱疹ウイルス剤である請求の範囲 12 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
A61P31/12, 31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
A61P31/12, 31/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),
BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X | WO 02/38554 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 16 May, 2002 (16.05.02), & AU 2002012734 A | 1-13 |
| A | CRUTE J.J., "Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease", Nat.Med., (2002), Vol.8, No.4, pages 386 to 391 | 1-13 |
| A | WO 00/029399 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM Ltd.), 25 May, 2000 (25.05.00), (Family: none) | 1-13 |
| A | WO 99/42455 A1 (TULARIK INC.), 26 August, 1999 (26.08.99), & AU 9932892 A | 1-13 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
13 June, 2003 (13.06.03)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05756

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 97/24343 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.), 10 July, 1997 (10.07.97), & AU 9716828 A & EP 871619 A1 & EP 871619 B1 & CN 1207094 A & BR 9612435 A & JP 2000-502702 A & NZ 331104 A & CA 2192433 A & NO 9802950 A & US 6057451 A & CN 1207094 A & US 6288091 B1 & US 6348477 B1 & US 6458959 B1 | 1-13 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
A61P31/12, 31/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
A61P31/12, 31/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| PX | WO02/38554 A(YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)2002.05.16 & AU 2 002012734 A | 1-13 |
| A | CRUTE J. J., "Herpes simplex virus helicase-primase inhibitors are active in animal models of human disease." Nat. Med., (2002), VOL. 8, NO. 4, pp.386-391 | 1-13 |
| A | WO 00/029399 A1(BOEHRINGER INGELHEIM Ltd.)2000.05.25(ファミリーなし) | 1-13 |
| A | WO 99/42455 A1(TULARIK INC.)1999.08.26 & AU 9932892 A | 1-13 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.06.03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

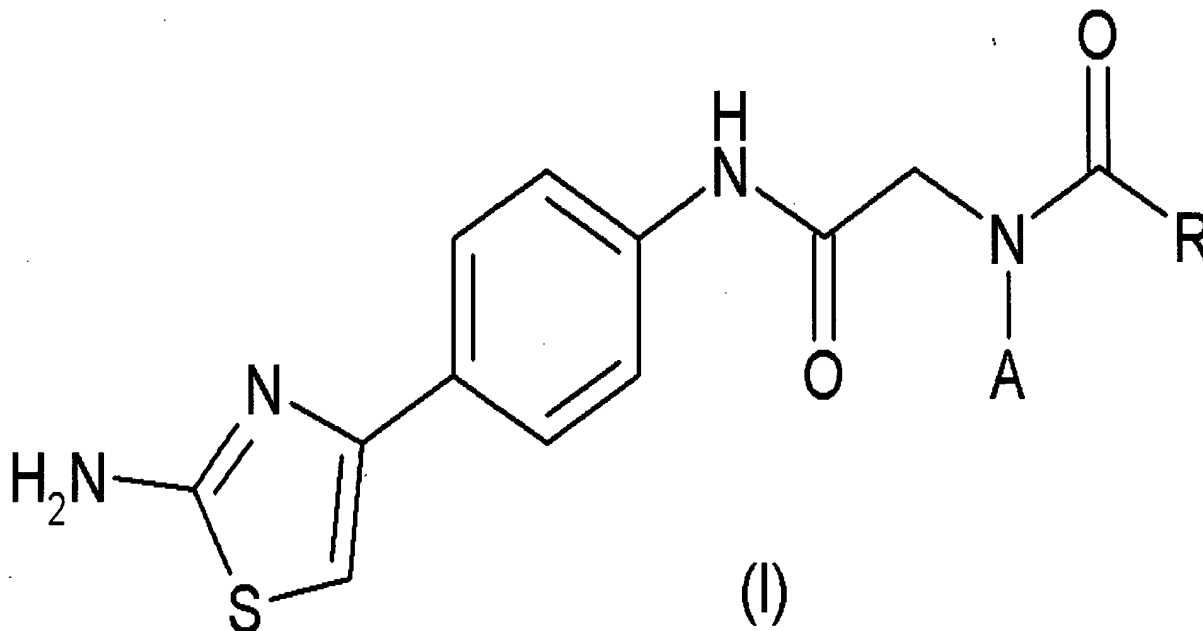
4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO 97/24343 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 1997. 07. 10 & AU 9716828 A & EP 871619 A1 & EP 871619 B1 & CN 1207094 A & BR 9612435 A & JP 2000-502702 A & NZ 331104 A & CA 2192433 A & NO 9802950 A & US 6057451 A & CN 1207094 A & US 6288091 B1 & US 6348477 B1 & US 6458959 B1 | 1-13 |

L1 ANSWER 2 OF 2 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
 AN 2004-012079 [01] WPIX
 DNC C2004-003661
 TI New 2-amino-4-phenylthiazole derivatives are antiviral agents especially active against herpesvirus infections.
 DC B02 B03
 IN HAMAGUCHI, W; KONTANI, T; MIYATA, J; MIYAZAKI, Y; SUDO, K; SUZUKI, H; YAMAMOTO, O
 PA (RATI-N) RATIONAL DRUG DESIGN LAB; (YAMA) YAMANOUCHI PHARM CO LTD
 CYC 103
 PI WO 2003095435 A1 20031120 (200401)* JA 26 C07D277-40 <--
 RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS
 LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW
 W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
 DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KP KR KZ
 LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT
 RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA
 ZM ZW
 JP 2004026818 A 20040129 (200410) 18 C07D277-20
 JP 2004026819 A 20040129 (200410) 59 A61K031-426
 AU 2003235889 A1 20031111 (200442) C07D277-40
 AU 2003235889 A8 20031111 (200559) C07D277-40
 ADT WO 2003095435 A1 WO 2003-JP5756 20030508; JP 2004026818 A JP 2003-129663
 20030508; JP 2004026819 A JP 2003-129664 20030508; AU 2003235889 A1 AU
 2003-235889 20030508; AU 2003235889 A8 AU 2003-235889 20030508
 FDT AU 2003235889 A1 Based on WO 2003095435; AU 2003235889 A8 Based on WO
 2003095435
 PRAI JP 2002-133416 20020509
 IC ICM A61K031-426; C07D277-20; C07D277-40
 ICS A61K031-427; A61K031-428; A61K031-433; A61K031-4439; A61K031-454;
 A61K031-4709; A61K031-4725; A61K031-496; A61K031-506; A61K031-538;
 A61K031-5415; A61P031-12; A61P031-22; C07D417-12; C07D417-14



AB WO2003095435 A UPAB: 20040102
 NOVELTY - 2-Amino-4-phenylthiazole derivatives (I) are new.
 DETAILED DESCRIPTION - 2-Amino-4-phenylthiazole derivatives of formula (I) and their salts are new.
 A = benzo(b)thiophen-5-yl, phenyl (substituted by 2,6-, 2,3-, 2,4-2,5- or 3,5-dimethyl), 4-bromo-2-methylphenyl, 3-methyl-benzo(b)thiophen-5-yl, 2,4,6-trimethylphenyl, 2-ethyl-6-methylphenyl or 2-chloro-6-methylphenyl and R = 1,1-dioxo-tetrahydrothiopyran-4-yl; or
 A = 4-methoxyphenyl and R = 4-cyanocyclohexyl; or

A = benzofuran-4-yl and R = cis or trans 4-cyanocyclohexyl.

ACTIVITY - Virucide.

In assays using HEF cells N-(((4-(2-aminothiazol-4-yl)phenyl)carbamoyl)methyl)-N-benzo(b)thiophen-5-yltetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxamide 1,1-dioxide hydrochloride (Ia) had EC50 for inhibiting activity of varicella-zoster virus of 0.025 micro M compared to 4.3 micro M for acyclovir.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - As antiviral agents especially active against herpesvirus infections such as varicella zoster and herpes simplex I and II virus.

ADVANTAGE - Strongly inhibitory of viral activity.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-A01; B06-B01; B07-B02; B07-F01; B14-A02